

**NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI****AHA 2020****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

*Nello mese di novembre 2020 si è tenuto il virtual meeting dell'American Heart Association (AHA). Tra gli argomenti discussi durante il congresso, ricordiamo i risultati promettenti ottenuti dalla polipillola cardiovascolare, testata nel trial TIPS-3, e dal nuovo inibitore SGLT1/2 sotagliflozin. Tra gli altri, sono stati presentati e discussi i risultati deludenti del trial STRENGTH, con la combinazione icosapent etile+ acido docosaesaenoico, e del trial GALACTIC-HF, con omecamtiv mecarbil.*

**SAMSON trial: la maggior parte dei dolori muscolari sperimentati con le statine derivano da effetto nocebo**

Un nuovo studio randomizzato, che ha indagato il principale effetto avverso associato a uno dei farmaci più comunemente prescritti al mondo, ha concluso che i sintomi solitamente considerati come manifestazioni di intolleranza alle statine, come la debolezza muscolare o il dolore, sono quasi interamente dovuti a effetto nocebo. I pazienti che riferiscono tali sintomi durante l'assunzione di statine probabilmente li avvertono realmente, ma questi sono il risul-

tato dell'assunzione di compresse piuttosto che di qualsiasi effetto farmacologico.

I 60 pazienti arruolati nel trial Self-Assessment Method for Statin Side-effects or Nocebo (SAMSON), tutti con una storia di abbandono delle statine a causa di effetti collaterali, hanno assunto atorvastatina 20 mg/die, un placebo o nulla per 1 mese, alternando i regimi in ordine casuale per 1 anno in modo che ciascuno fosse seguito complessivamente per 4 mesi. Ai soggetti in studio è stata messa a disposizione una *app* per *smartphone* per registrare la gravità di eventuali effetti avversi, non necessariamente solo il dolore, su una scala da 0 a 100. I punteggi di intensità dei sintomi erano in media di 16,3 per atorvastatina e 15,4 per il placebo (differenza non significativa), ma solo 8,0 nei mesi senza compresse ( $p < 0,001$  rispetto alla statina o al placebo).

Poiché tali sintomi sembrano essere basati sulle aspettative del paziente rispet-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Manuela Casula  
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano  
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano  
E-mail: manuela.casula@unimi.it

to alla terapia con statine, una comunicazione positiva su ciò che i farmaci possono ottenere e su come vengono descritte le fasi successive del trattamento può svolgere un ruolo importante nel loro uso continuato.

### **L'assistenza a distanza e non guidata da un medico riduce LDL e PA nei pazienti ad alto rischio**

Un nuovo programma di gestione della malattia basato su algoritmi, guidato da farmacisti e personale non medico, ha dimostrato di poter ottimizzare i livelli di colesterolo e pressione arteriosa nei pazienti ad alto rischio.

Tra gennaio 2018 e maggio 2020, i ricercatori hanno esaminato 18.810 pazienti all'interno del sistema sanitario del Mass General Brigham e hanno arruolato 5000 pazienti con colesterolo LDL e/o pressione arteriosa incontrollati.

Lo *staff* che costituiva il contatto principale del paziente prescriveva test di laboratorio e forniva formazione a intervalli prestabiliti, fino al raggiungimento degli obiettivi di trattamento. Il personale è stato supportato da un programma *software* costruito internamente per fornire un supporto decisionale e alle attività di relazione con il paziente, oltre a strumenti di comunicazione. I farmacisti prescrivevano e titolavano i farmaci, con medici supervisori eventualmente disponibili per una gestione aggiuntiva. Non erano previste interazioni frontali e tutte le relazioni erano gestite a distanza.

Il programma ha portato a una riduzione dei livelli medi di colesterolo LDL (C-LDL) da 133 mg/dL a 109 mg/dL ( $p < 0,001$ ), e della pressione arteriosa sistolica media da 138 mm Hg a 124 mm Hg e della pressione diastolica media da 78 mm Hg a 72 mm Hg (entrambi  $p < 0,001$ ).

### **TIPS-3 trial: la polipillola fornisce una prevenzione cardiovascolare primaria significativa**

Una polipillola una volta al giorno, contenente quattro farmaci per abbassare la pressione e il C-LDL, ha ridotto gli eventi cardiovascolari avversi maggiori del 21% rispetto al placebo nelle persone a rischio cardiovascolare intermedio. Con l'aggiunta di aspirina a 75 mg al giorno, la combinazione ha ottenuto una riduzione del rischio relativo ancora più robusta del 31%.

TIPS-3 ha incluso 5.713 partecipanti, la metà donne, a rischio cardiovascolare intermedio, con un rischio di eventi stimato dell'1,8% all'anno utilizzando l'INTERHEART Risk Score. Più dell'80% dei partecipanti aveva l'ipertensione e quasi il 40% aveva il diabete o una ridotta tolleranza glucidica. Tutti i partecipanti hanno ricevuto consigli sulla gestione dello stile di vita e sono stati poi randomizzati a ricevere una polipillola o un placebo; ogni gruppo è stato poi ulteriormente randomizzato a ricevere 75 mg/die di aspirina o un placebo corrispondente. La polipillola conteneva 40 mg di simvastatina, 100 mg di atenololo, 25 mg di idroclorotiazide e 10 mg di ramipril.

Durante un follow-up medio di 4,6 anni, il tasso di eventi cardiovascolari avversi maggiori composti primari si è verificato nel 4,4% del gruppo con polipillola, nel 4,1% nel gruppo con polipillola più aspirina e nel 5,8% nel gruppo con doppio placebo. I gruppi in polipillola e placebo si sono differenziati in termini di esito primario a partire dal sesto mese di studio.

Gli eventi avversi gravi sono stati meno comuni con la polipillola rispetto al placebo. È importante sottolineare che non vi era alcuna differenza nel sanguinamento maggiore, minore o gastrointestinale tra il gruppo in polipillola più aspirina e i con-

trolli trattati con placebo, probabilmente poiché le persone con una storia di sanguinamento o sintomi gastrointestinali erano escluse da TIPS-3, e perché la dose di aspirina utilizzata è stata inferiore rispetto ad altri studi di prevenzione primaria.

### **STRENGTH trial: in dubbio i benefici cardiovascolari di Omega-3 ad alte dosi**

Le perplessità sui benefici cardiovascolari degli acidi grassi omega-3 e del derivato dell'acido eicosapentaenoico (EPA), l'icosapent etile (Vascepa, Amarin), sono riemerse con la presentazione e la pubblicazione dello studio STRENGTH, che non ha mostrato alcun beneficio sui tassi di eventi cardiovascolari in 13.078 partecipanti già trattati con statine e ad alto rischio cardiovascolare, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL, randomizzati a una combinazione ad alte dosi di EPA e acido docosaesaenoico (DHA) in un nuovo prodotto (Epanova, AstraZeneca) o a placebo. A gennaio è stato annunciato che il trial è stato interrotto a causa della bassa probabilità di mostrare benefici.

I risultati hanno mostrato tassi di eventi cardiovascolari simili con il prodotto EPA/DHA ad alte dosi e il placebo, con un HR per l'*endpoint* primario di 0,99. Oltre a nessun beneficio, si sono verificati più effetti avversi nel braccio di trattamento attivo, soprattutto gastrointestinali e fibrillazione atriale.

### **Grandi benefici dal primo inibitore SGLT1 e 2 in pazienti diabetici e in diabetici con insufficienza cardiaca**

Sotagliflozin, un nuovo tipo di inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT) diretto sia a SGLT1 che a SGLT2, ha mo-

strato i diversi benefici offerti da questa classe di farmaci in due grandi trial internazionali (SOLOIST e SCORED) che insieme hanno arruolato quasi 12.000 pazienti con diabete di tipo 2. I risultati comprendevano una grande riduzione sia degli infarti miocardici che degli ictus; una capacità di ridurre significativamente l'iperglicemia in pazienti con grave disfunzione renale con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) di 25-29 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>; sicurezza ed efficacia nei pazienti ancora ricoverati (ma stabili) per un episodio di insufficienza cardiaca acuta; e una sorprendente riduzione del rischio relativo del 37% di morte cardiovascolare, ricoveri per insufficienza cardiaca o visita ambulatoriale urgente per insufficienza cardiaca nei 739 pazienti in entrambi gli studi che avevano insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF).

### **GALACTIC-HF: una nuova classe di farmaci miotropi mostra un beneficio modesto nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta**

Omecamtiv mecarbil, un membro della nuova classe di farmaci miotropi che migliora le prestazioni cardiache, ha prodotto in modo sicuro un miglioramento significativo ma modesto degli eventi di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, lasciando gli esperti incerti sul ruolo che questo farmaco potrebbe avere in un elenco già affollato di quattro classi di farmaci di prima linea per pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Il trattamento con Omecamtiv mecarbil ha prodotto un risultato positivo per l'*endpoint* primario dello studio, con una riduzione assoluta del 2,1% nel tasso combinato di morte cardiovascolare, primo ricovero per insufficienza cardiaca o

prima visita urgente per insufficienza cardiaca rispetto al placebo durante un *follow-up* mediano di circa 22 mesi. Ciò ha rappresentato una riduzione del rischio relativo dell'8%.

Un'altra domanda sollevata dallo studio è come funzionerebbe questo farmaco se

usato in aggiunta a quella che oggi è considerata la terapia quadrupla standard per la maggior parte dei pazienti con HFrEF: un beta-bloccante, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi, sacubitril-valsartan e un agente della classe degli inibitori SGLT2.